ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ivorat 25.000 IE Anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bemiparin Natrium: 25.000 IE (Anti-Faktor Xa*) pro Milliliter Injektionslösung.

Entsprechend: 5.000 IE (Anti-Faktor Xa) pro 0,2 ml Fertigspritze
7.500 IE (Anti-Faktor Xa) pro 0,3 ml Fertigspritze
10.000 IE (Anti-Faktor Xa) pro 0,4 ml Fertigspritze

* Die Potenz ist in Internationalen Anti-Faktor Xa-Aktivitätseinheiten (IE) des 1. Internationalen Referenzstandards für Niedermolekulare Heparine beschrieben.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritzen.
(Farblose oder leicht gelbliche, klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie manifester tiefer Venenthrombosen während der Akutphase.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

WARNHINWEIS: Die jeweiligen niedermolekularen Heparine unterscheiden sich voneinander und sind nicht notwendigerweise äquivalent. Daher ist es bei diesen Arzneimitteln unbedingt erforderlich, die Dosierungsvorschriften und die jeweils angegebene spezielle Anwendungsmethode zu befolgen.

Dosierung

Erwachsene

Behandlung tiefer Venenthrombosen

Ivorat 25.000 IE ist einmal täglich subkutan in einer Dosierung von 115 IE Anti-Xa pro kg Körpergewicht zu verabreichen. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 7 ± 2 Tage. Die Tagesdosis entspricht im Allgemeinen – je nach Körpergewicht – den folgenden Dosen bzw. Inhaltsmengen in den Fertigspritzen: < 50 kg: 0,2 ml (5.000 IE Anti-Xa); 50-70 kg: 0,3 ml (7.500 IE Anti-Xa); > 70 kg: 0,4 ml (10.000 IE Anti-Xa). Bei Patienten mit mehr als 100 kg Körpergewicht sollte die Dosierung auf Basis von 115 IE Anti-Xa/kg/Tag bei der vorliegenden Konzentration von 25.000 IE/ml errechnet werden.

Wenn keine Kontraindikation vorliegt, sollte 3 bis 5 Tage nach Beginn der Behandlung mit Ivorat 25.000 IE mit der Umstellung auf ein orales Antikoagulans begonnen werden, wobei die

Dosierung so anzupassen ist, dass der INR-Wert (International Normalized Ratio) im Bereich des 2- bis 3-fachen des Kontrollwerts liegt. Die Verabreichung von Bemiparin kann beendet werden, sobald der angeführte INR-Wert erreicht ist. Die orale Antikoagulation sollte mindestens 3 Monate lang fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivorat bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Keine Dosierungsanpassung erforderlich. Falls die Nierenfunktion eingeschränkt ist: siehe Abschnitte: 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, *Einschränkung der Nierenfunktion*; 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.

Einschränkung der Nierenfunktion

(siehe auch Abschnitte: 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften)

- Bei leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min): keine Dosisanpassung erforderlich. Eine engmaschige Überwachung wird jedoch empfohlen.
- Eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) kann die Pharmakokinetik von Bemiparin beeinflussen. Nach einer sorgfältigen Einschätzung des individuellen Blutungs- und Thromboserisikos bei diesen Patienten (insbesondere bei Vorliegen einer Lungenembolie) kann es nötig sein, die Dosis anzupassen. Ist dies der Fall, kann – basierend auf den vorliegenden pharmakokinetischen Daten – zur Behandlung manifester tiefer Venenthrombosen während der Akutphase bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion bis zu 75% der üblichen Dosierung (ca. 85 IE Anti-Xa/kg einmal täglich) empfohlen werden. Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen. Die Messung der maximalen Anti-Xa-Werte etwa 4 Stunden nach der Verabreichung sollte erwogen werden.

Einschränkung der Leberfunktion

Es liegen nicht genügend Daten vor, um eine Dosierungsanpassung von Bemiparin bei dieser Patientengruppe empfehlen zu können.

Art der Anwendung

Technik der subkutanen Injektion:

Die Fertigspritzen sind sofort gebrauchsfertig und dürfen vor der subkutanen Injektion nicht gereinigt werden. Wenn Ivorat subkutan verabreicht wird, muss die Injektion in das subkutane Zellgewebe des anterolateralen oder posterolateralen Abdomens gegeben werden, und zwar abwechselnd auf der linken und rechten Seite. Die Nadel sollte vollständig, senkrecht (nicht tangential) in eine breite Hautfalte, die während der gesamten Injektion zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten wird, eingestochen werden. Die Injektionsstelle nicht reiben.

In einigen Packungsgrößen ist die Fertigspritze mit einem Sicherheitssystem ausgestattet.

Fertigspritzen mit Sicherheitssystem sind nach der Injektion mit der Nadel abgewandt vom Anwender und anderen in der Nähe befindlichen Personen zu halten. Das Sicherheitssystem wird durch festes Drücken auf das Ende des Spritzenkolbens aktiviert. Eine Schutzhülse umgibt nun automatisch die Nadel; dabei signalisiert ein hörbares Klicken, dass das Sicherheitssystem aktiviert wurde.

Die Spritze ist sofort zu entsorgen, indem sie – mit der Nadel voran – in einen festen, verschließbaren Behälter geworfen wird. Den Deckel gut schließen und den Behälter für Kinder unzugänglich aufbewahren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Heparin oder Heparinderivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder von Schweinen gewonnene Substanzen.

Bestätigte oder Verdacht auf eine immunologisch vermittelte, Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

Aktive Hämorrhagie oder erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von gestörter Hämostase.

Schwere Funktionsstörung der Leber oder Bauchspeicheldrüse.

Verletzungen oder Operationen des zentralen Nervensystems, der Augen oder Ohren innerhalb der letzten 2 Monate.

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), die einer durch Heparin verursachten Thrombozytopenie zugeschrieben werden kann.

Akute bakterielle Endokarditis und subakute Endokarditis.

Jede Organläsion mit hohem Blutungsrisiko (z.B. aktives Magengeschwür, hämorrhagischer Insult, Hirnaneurysma oder zerebrale Neoplasmen).

Bei Patienten, bei welchen Heparin therapeutisch (nicht prophylaktisch) angewendet wird, ist bei geplanten operativen Eingriffen eine locoregionale Anästhesie kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht intramuskulär anwenden.

Aufgrund des Risikos von Hämatomen bei der Verabreichung von Bemiparin sollte eine intramuskuläre Injektion anderer Wirkstoffe vermieden werden.

Die Kinetik von Bemiparin kann bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) verändert sein. Regelmäßige Kontrollen werden, besonders bei Verabreichung therapeutischer Dosen, für diese Patientengruppe empfohlen. Nach sorgfältiger Abklärung des individuellen Blutungs- und Thromboserisikos der jeweiligen Patienten muss die Dosierung nötigenfalls angepasst werden. Bei leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch ist Vorsicht geboten. (Siehe Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften.)

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Leberinsuffizienz, unkontrollierter arterieller Hypertonie, gastroduodenalem Ulkus in der Anamnese, Thrombozytopenie, Nieren- und/oder Harnleitersteinen, Gefäßerkrankungen der Choroidea und Retina oder anderen Organläsionen mit erhöhtem Risiko von Blutungskomplikationen sowie bei Patienten, die sich einer Spinal- oder Epiduralanästhesie und/oder Lumbalpunktion unterziehen.

Bemiparin kann, wie andere niedermolekulare Heparine (LMWHs), die Nebennierensekretion von Aldosteron unterdrücken und somit zu Hyperkaliämie führen, insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz, bestehender metabolischer Azidose, mit erhöhtem Kaliumspiegel oder bei Patienten, die kaliumsparende Arzneimittel einnehmen. Das Hyperkaliämierisiko erhöht sich offensichtlich mit der Behandlungsdauer, ist aber üblicherweise reversibel (siehe Abschnitt 4.8). Bei Risikopatienten sollten vor Beginn der Bemiparinbehandlung die Serumelektrolyte gemessen und danach regelmäßig überprüft werden, besonders, wenn die Behandlung länger als 7 Tage andauert.

Gelegentlich wurde eine leichte und vorübergehende Thrombozytopenie (HIT Typ I) zu Beginn der Therapie mit Heparin beobachtet, wobei aufgrund einer temporären Plättchenaktivierung Thrombozytenzahlen zwischen $100.000/\text{mm}^3$ und $150.000/\text{mm}^3$ auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Im Allgemeinen treten keine Komplikationen auf, die Behandlung kann daher fortgesetzt werden.

In seltenen Fällen wurde eine schwere, antikörpervermittelte Thrombozytopenie (HIT Typ II) mit Thrombozytenzahlen von deutlich weniger als $100.000/\text{mm}^3$ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dieser Effekt tritt gewöhnlich innerhalb von 5 bis 21 Tagen nach Beginn der Behandlung auf, kann aber bei Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie in der Vorgeschichte auch früher auftreten.

Es wird empfohlen, vor der Verabreichung von Bemiparin am ersten Behandlungstag und dann regelmäßig alle 3 bis 4 Tage sowie am Ende der Bemiparinbehandlung eine Bestimmung der Thrombozytenzahl vorzunehmen. In der Praxis wird ein Abbruch der Behandlung und Beginn einer alternativen Behandlung empfohlen, wenn eine signifikant niedrigere Thrombozytenzahl (30 bis 50%) in Verbindung mit positiven oder unbekanntem Ergebnissen von in-vitro-Tests auf Antiplättchen-Antikörper bei Vorhandensein von Bemiparin, anderen niedermolekularen Heparinen (LMWHs) und/oder Heparinen vorliegt.

Wie bei anderen Heparinen wurden unter Bemiparinanwendung Fälle von kutaner Nekrose berichtet, denen manchmal Purpura oder schmerzhafte erythematöse Flecken vorausgingen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Bei Patienten, die sich einer Epidural- oder Spinalanästhesie oder einer Lumbalpunktion unterziehen, kann die prophylaktische Anwendung von Heparin in sehr seltenen Fällen mit epiduralen oder spinalen Hämatomen verbunden sein, die zu länger andauernder oder dauerhafter Lähmung führen können (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko erhöht sich durch die Verwendung eines Epidural- oder Spinalkatheters für die Anästhesie, durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, welche die Hämostase beeinflussen, wie z.B. nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel (NSAR), Plättchenhemmer oder Antikoagulantien (siehe Abschnitt 4.5) und durch traumatische oder wiederholte Punktionen.

Bei der Festlegung des Zeitraums zwischen der letzten Heparinanwendung in prophylaktischer Dosierung und dem Setzen oder Entfernen eines Epidural- oder Spinalkatheters sollten die Produkteigenschaften und das Patientenprofil berücksichtigt werden. Nach Entfernen des Katheters darf die nächste Gabe von Bemiparin frühestens nach vier Stunden erfolgen. Nach einem chirurgischen Eingriff soll die nächste Gabe verschoben werden, bis der chirurgische Eingriff abgeschlossen ist.

Wenn ein Arzt beschließen sollte, im Rahmen einer Epidural- oder Spinalanästhesie eine Antikoagulationsbehandlung vorzunehmen, ist äußerste Wachsamkeit geboten und häufige Überwachung angezeigt, um eventuelle Anzeichen und Symptome einer neurologischen Störung, wie etwa Rückenschmerzen, sensorische und motorische Beeinträchtigungen (Gefühllosigkeit und Schwäche in den unteren Gliedmaßen) und Dysfunktion von Darm oder Blase zu entdecken. Krankenschwestern/-pfleger sollten in der Erkennung solcher Anzeichen und Symptome geschult sein. Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort das

Pflegepersonal oder einen Arzt zu informieren, falls bei ihnen eines der oben beschriebenen Symptome auftritt.

Wenn Anzeichen oder Symptome von epiduralen oder spinalen Hämatomen vermutet werden, sollte umgehend eine Diagnose gestellt und eine entsprechende Behandlung, einschließlich einer Rückenmarksdekompression, eingeleitet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen von Bemiparin mit anderen Arzneimitteln sind nicht untersucht worden. Die in diesem Abschnitt gelieferte Information wurde von den Daten abgeleitet, die über andere niedermolekulare Heparine (LMWHs) vorliegen.

Die begleitende Verabreichung von Bemiparin mit den folgenden Arzneimitteln ist nicht ratsam:

Vitamin-K-Antagonisten und andere Antikoagulantien, Acetylsalicylsäure und andere Salicylate und NSAR, Ticlopidin, Clopidogrel und andere Plättchenhemmer, systemische Glucocorticoide und Dextran.

Alle diese Arzneimittel erhöhen die pharmakologische Wirkung von Bemiparin durch Störung seiner Wirkung auf die Gerinnung und/oder die Plättchenfunktion und Erhöhung des Blutungsrisikos.

Wenn die kombinierte Gabe sich nicht vermeiden lässt, sollte sie in jedem Fall im Rahmen einer sorgfältigen klinischen und labormedizinischen Überwachung erfolgen.

Die kombinierte Gabe mit Arzneimitteln, die die Serumkaliumkonzentration erhöhen, sollte nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung erfolgen.

Eine Wechselwirkung von Heparin mit intravenösem Nitroglyzerin (die zu einer Minderung der Wirksamkeit führen kann) kann für Bemiparin nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierstudien haben keinen Beweis für teratogene Effekte bei der Anwendung von Bemiparin erbracht (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen nur wenige klinische Daten zur Anwendung von Bemiparin bei schwangeren Frauen vor. Eine Verschreibung an schwangere Frauen sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen.

Es ist nicht bekannt, ob Bemiparin die Plazentaschranke passiert.

Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Informationen hinsichtlich der Frage vor, ob Bemiparin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Wenn es für notwendig erachtet wird, stillenden Müttern Ivorat zu verabreichen, sollte ihnen daher geraten werden, nicht zu stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ivorat hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung sind Hämatome und/oder Ekchymosen an der Injektionsstelle. Diese treten bei etwa 15% der mit Ivorat behandelten Patienten auf.

Osteoporose wurde mit Heparin-Langzeitbehandlungen in Zusammenhang gebracht.

Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und den folgenden Häufigkeitskriterien aufgelistet:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$

Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Häufigkeit der mit Bemiparin berichteten Nebenwirkungen entspricht der von anderen niedermolekularen Heparinen (LMWHs) und ist wie folgt:

Systemorganklasse und Häufigkeit	Nebenwirkung
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</u> Häufig Gelegentlich Selten	Blutungskomplikationen (Haut, Schleimhäute, Wunden, Gastrointestinaltrakt, Urogenitaltrakt), welche zu hämorrhagischer Anämie führen können Leichte und vorübergehende Thrombozytopenie (HIT Typ I) (siehe Abschnitt 4.4) Schwere Thrombozytopenie (HIT Typ II) (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Erkrankungen des Immunsystems:</u> Gelegentlich Selten	Kutane allergische Reaktionen (Urtikaria, Pruritus) Anaphylaktische Reaktionen (Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Dyspnoe, Bronchospasmus, Glottisödem, Hypotonie, Urtikaria, Pruritus)
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</u> Häufigkeit nicht bekannt	Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Leber- und Gallenerkrankungen:</u> Häufig	Leichte und vorübergehende Erhöhung der Transaminasen (ASAT, ALAT) und Gamma-GT-Spiegel
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</u> Selten	Kutane Nekrosen an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</u> Sehr häufig Selten	Ekchymose an der Injektionsstelle Hämatome und Schmerzen an der Injektionsstelle Epidurale und spinale Hämatome nach einer Epidural- oder Spinalanästhesie oder Lumbalpunktion. Diese Hämatome verursachen neurologische Störungen unterschiedlichen Grades, einschließlich länger andauernder oder dauerhafter Lähmung (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Blutungen sind das Hauptsymptom einer Überdosierung. Wenn es zu einer Blutung kommt, sollte je nach Schwere der Hämorrhagie und Höhe des Thromboserisikos die Behandlung mit Bemiparin abgebrochen werden.

Leichte Blutungen („minor haemorrhage“) erfordern selten eine spezielle Behandlung. Im Falle von schweren Blutungen („major haemorrhage“) ist möglicherweise die Anwendung von Protaminsulfat erforderlich.

Die Neutralisierung von Bemiparin durch Protaminsulfat wurde in *In-vitro*- und *In-vivo*-Systemen untersucht, um die Verringerung der Anti-Xa-Aktivität und die Auswirkungen auf die aPTT (Activated Partial Thromboplastin Time) festzustellen. Protaminsulfat bewirkt in einer Dosierung von 1,4 mg Protaminsulfat je verabreichten 100 IE Anti-Xa eine partielle Abnahme der Anti-Xa-Aktivität, die 2 Stunden nach der intravenösen Anwendung anhält.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotischer Wirkstoff, Heparin-Gruppe, ATC-Code: B01AB12

Bemiparin Natrium ist ein niedermolekulares Heparin (LMWH), das durch Depolymerisierung von Heparin-Natrium aus Schweinedarmmucosa gewonnen wird. Sein mittleres Molekulargewicht beträgt etwa 3600 Dalton. Der Prozentsatz der Ketten mit einem Molekulargewicht unter 2000 Dalton ist kleiner als 35%. Der Prozentsatz der Ketten mit einem Molekulargewicht zwischen 2000 und 6000 Dalton liegt zwischen 50% und 75%. Der Prozentsatz der Ketten mit einem Molekulargewicht über 6000 Dalton ist kleiner als 15%.

Die Anti-Xa-Aktivität liegt zwischen 80 und 120 Anti-Xa IE pro mg, und die Anti-IIa-Aktivität liegt zwischen 5 und 20 Anti-IIa IE pro mg, im Verhältnis zu Trockensubstanz berechnet. Das Verhältnis Anti-Xa/Anti-IIa beträgt etwa 8.

In Tierstudienmodellen hat Bemiparin eine antithrombotische Aktivität und einen mäßigen hämorrhagischen Effekt gezeigt.

Bei Menschen hat Bemiparin seine antithrombotische Aktivität bestätigt, und in den empfohlenen Dosierungen verlängert es globale Gerinnungstests nicht signifikant.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Bemiparin wurden durch Messung der Plasma-Anti-Xa-Aktivität mit Hilfe der amydotischen Methode ermittelt, basierend auf der Bezugsgröße nach dem Ersten Internationalen Referenzstandard für Niedermolekulare Heparine der WHO (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC).

Die Resorptions- und Eliminationsprozesse folgen einer linearen Kinetik erster Ordnung.

Resorption

Bemiparin Natrium wird nach subkutaner Injektion schnell resorbiert, und die Bioverfügbarkeit wird auf 96% geschätzt. Der maximale Anti-Xa-Effekt im Plasma bei prophylaktischen Dosierungen von 2.500 IE und 3.500 IE tritt 2 bis 3 Stunden nach der subkutanen Injektion von Bemiparin auf, mit Spitzenaktivitäten im Bereich von 0,34 ($\pm$ 0,08) bzw. 0,45 ($\pm$ 0,07) IE Anti-Xa/ml. Anti-IIa-Aktivität wurde bei diesen Dosierungen nicht gemessen. Der maximale Anti-Xa-Effekt im Plasma bei therapeutischen Dosierungen von 5.000 IE, 7.500 IE, 10.000 IE und 12.500 IE tritt 3 bis 4 Stunden nach der subkutanen Injektion von Bemiparin auf, mit Spitzenaktivitäten in der Größenordnung von 0,54 ($\pm$ 0,06), 1,22 ($\pm$ 0,27), 1,42 ($\pm$ 0,19) bzw. 2,03 ($\pm$ 0,25) IE Anti-Xa/ml. Eine Anti-IIa-Aktivität von 0,01 IE/ml wurde bei Dosierungen von 7.500 IE, 10.000 IE und 12.500 IE beobachtet.

Elimination

Bemiparin hat im Dosierungsbereich von 2.500 IE bis 12.500 IE eine ungefähre Halbwertszeit zwischen 5 und 6 Stunden. Daher sollte es einmal täglich angewendet werden.

Hinsichtlich Plasmaproteinbindung, Biotransformation und Ausscheidung von Bemiparin bei Menschen sind derzeit keine Daten verfügbar.

Ältere Patienten: Die pharmakokinetische Analyse einer klinischen Studie mit gesunden jungen Probanden und mit älteren Studienteilnehmern (>65 Jahre) ergab bei normaler Nierenfunktion keine signifikanten Unterschiede des kinetischen Profils von Bemiparin zwischen jüngeren und älteren Personen.

Einschränkung der Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.2 Dosierung und Art der Anwendung sowie 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die pharmakokinetische Analyse einer klinischen Studie mit jungen und älteren Studienteilnehmern sowie solchen mit unterschiedlich stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 ml/min), in welcher mehrere prophylaktische Dosen (3500 IE/24 h) und eine therapeutische Einmaldosis (115 IE/kg) von Bemiparin verabreicht wurden, ergab eine Korrelation zwischen der Kreatinin-Clearance und den meisten pharmakokinetischen Parametern der Anti-Xa-Aktivität. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Bemiparin-Exposition (basierend auf der AUC der Anti-Xa-Aktivität) in der Gruppe der Probanden mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) im Vergleich zu den übrigen Gruppen signifikant höher war.

Außerdem wurden pharmakokinetische Simulationen durchgeführt, um das Bemiparin-Profil nach Verabreichung einer täglichen Dosis Bemiparin an 10 aufeinanderfolgenden Tagen zu erheben. Die simulierte mittlere maximale Anti-Xa-Aktivität (A_{max}) nach 10 prophylaktischen Dosen (3500 IE/24 h) lag in allen Gruppen zwischen 0,35 und 0,60 IE Anti-Xa/ml, wobei ein Studienteilnehmer aus der Gruppe mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) nach der zehnten Dosis einen A_{max} -Wert von 0,81 IE Anti-Xa/ml aufwies. Bei Simulation einer Dosisreduktion auf 2500 IE/24 h prognostizierte das Modell für alle Probanden der Gruppe mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion A_{max} -Werte unterhalb von 0,60 IE Anti-Xa/ml (mittlere A_{max} =0,42 IE Anti-Xa/ml). Weiters lag die prognostizierte mittlere A_{max} nach 10 therapeutischen Dosen (115 IE/kg/24 h) in allen Gruppen zwischen 0,89 und 1,22 IE Anti-Xa/ml; ein Proband aus der Gruppe mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung hatte jedoch nach der letzten Verabreichung eine A_{max} =2,09 IE Anti-Xa/ml. Bei Simulation einer Dosisanpassung auf 75% der therapeutischen Dosis (86,25 IE/kg/24 h) wurde für den erwähnten Probanden eine A_{max} von 1,60 IE Anti-Xa/ml

prognostiziert; gleichzeitig blieb die mittlere $A_{\max}$ (0,91 IE Anti-Xa/ml) der Gruppe mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion innerhalb des Bereichs, der für die übrigen Gruppen ohne Dosisanpassung beobachtet wurde.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Studien zur akuten und chronischen Toxizität nach subkutaner Anwendung von Bemiparin bei Tieren haben sich Veränderungen gezeigt, die im Wesentlichen in reversiblen, dosisabhängigen hämorrhagischen Läsionen an der Injektionsstelle bestehen. Es wird angenommen, dass derartige Veränderungen aus einer übermäßigen pharmakologischen Aktivität resultieren.

In den mit Bemiparin zwischen Tag 6 und 18 der Trächtigkeit durchgeführten Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen ergab sich keine Mortalität bei weiblichen, mit Bemiparin behandelten Tieren. An klinischen Symptomen wurden vor allem subkutane Hämatome, die auf den pharmakologischen Effekt der Testsubstanz zurückzuführen waren, festgestellt. Die Untersuchung der Föten ergab keine mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden embryotoxischen Effekte – es wurden weder äußerliche Veränderungen noch solche des Skeletts oder der inneren Organe festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Ivorat soll unmittelbar nach dem ersten Öffnen angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,2 ml, 0,3 ml bzw. 0,4 ml Lösung in Fertigspritzen (Typ I Glas) mit einem Gummiansaugstab (Polypropylen), einem Gummiansaugstöpsel (Chlorbutyl) und einer Injektionsnadel (rostfreier Stahl). Packungen von 2, 6, 10, 30 und 100 Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Behältnis für eine Einzeldosis. Nicht verwendeten Inhalt entsorgen. Nicht verwenden, wenn das Schutzbehältnis geöffnet wurde oder beschädigt ist. Nur klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung ohne sichtbare Partikel verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GINELADIUS S.L.

Rufino González, 50

28037 MADRID - SPANIEN

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25443

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juni 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.